AN NUASCHAINE ATHNUAINE

Sraith Tagartha um Neuraíolaíocht.

ΔFosB

MOLECIÚL NA HABIT.

Méarchláir, Ginéiteach, Tástáil, agus Am Cleithidh — An Dara Eagrán.

⚠ Acmhainn oideachais agus cúnamh le haghaidh laghtú dochoraim – níl sé seo mar chomhairle leighis nó tástáil gineálach.

Abair 112 nó seol teachtaireacht chuig 116 123.

Nóta roimh duit a thosnuigh.

Is é an leagan dara cuid den trealamh seo, le feabhsú ar mheaisnéireacht mhóilíneach níos cruinne, an genótagh suimiúil a úsáidtear i gceimeanna taighde (seachas an genótagh comhfhiontáin a d'fhéadfadh daoine a thástáil), rannán faoi cé chomh mór den eolas a fhaightear ón tástáil DNA agus ó thástáil eipiginéiteach, agus beirt cheisteanna a éiríonn go minic i measc daoine atá ag filleadh ar ais: cén fáth go bhfuil an iarracht ar leigheasanna éagsúla chomh deacra, agus cén fáth go bhféadfadh an t-athfhéileadh a tharlaidh tar éis tréimhse saor a bheith arís go tapa agus go láidir.

Tá na rialacha céanna cosúil leis an leagan tosaigh fós i bhfeidhme: Níor tomhaisteadh ΔFosB riamh go díreach i n-uachtar daonna beo. Tá gach rud faoina thasc agus a dhearmad faighte ó staidéir ar muca, ó thriail ginealamh le veicteoir víreasach, agus ó roinnt staidéir ar samplaí uachtar daonna tar éis bainne. I gcás na daonna, is leaganacha a úsáidtear, agus tá sé seo sonraithe go clír. Nuair a bhfuil leagan seo níos muiníne ná an leagan roimhe seo, tá sé mar gheall ar go bhfuil an eolas eolaíoch faoin taobh istigh níos cruinne – ní mar gheall ar éirí an neamhchinnteacht.

Eolas Tábhachtaí

Is é go bhfuil na leibhéal fiana nuachta céanna á úsáid anseo mar a úsáidtear i gcomhaimirc an Recovery Kernel.

- CRUITEAGH - fianaise láidir, ath-úsáidte, comhtháite (de ghnáth, comhtháiste model ainmhithe le haghaidh ΔFosB go háirithe; comhtháiste daonna nuair a luaitear).
- PROBÁBLE — sonraí meicníola nó sonraí faighte ag breathnú a chinntear go léir sa treo céanna.
- EMERGING — amhlaidh, ag tús an tsocrata, níl comhaontú fós.
- TABNÁIN/SISTÉAM AN DÚN — patrún a úsáidtear sa shíntéis seo; déan é a chaitheamh mar hypitéis, ní mar fhact.
- CONTROVERSIAL/MIXED — tá easaontas i réimse na litríochta faoi.
- NÁ bhfuil cruthaithe fós — á chur san áireamh mar go d’iarrann daoine air, ach níl aon fhéideir go bhfuil bunús fíor-eolaíoch ann fós.

1. Cad is ΔFosB i ndáon, go comhlán.

[SUIMH] (modelí ainmhithe; tá an t-rath seo bunaithe go maith sa litríocht eolaíoch faoi néareolaíocht tumtha a bhaineann le grúpa Eric Nestler).

Is é ΔFosB leagan scartha gearrtha de ghineálacha FOSB, agus feidhmíonn sé mar bhacóir trascríbte - próitéin a thiontaíonn géinite eile ar a leithid nó as a leithid - agus tá sé lonnaithe go príomha i gcorp na núicláis accumbens, i gcorpar na striatum dorsa, agus i gcorpar na gyrus dentate hippocampus. Tá an chúis a bhfuil sé ag tógáil suas seachas athshinte tar éis gach tréanach faoi dhó thrioblóid cheimiceach ina dhiaidh a chéile:

- Bainistear, déantar an doras easholta a bhaint. Faoin stirim arís, cruthaíonn sreabhadh comharthaíochta (a rith tríd an gcomharthaíocht receptor D1 dopamine, an bealach Activin/ALK4, agus comhcheangal phrotain SMAD3–PCBP1) rud a fhágann go ndéantar splicing difriúil ar an bpéir-RNA FOSB ná mar a ndéantar go ginearálta. Tá an phrotain ΔFosB a fhaightear faoi bhrú ar iar-chuid atá caillte ón gcruth iomlán FosB, agus úsáideann an cruth iomlán FosB an cuid sin chun féin a mharú go tapa le hamhábhar an chórais ubiquitin-proteasome. Gan an gcuid sin, tá an tréimhse beatha de ΔFosB níos faide ná a phrotain máthair – ach tá sé fós ndeacair a bhrist le linn an tréimhse seo.
- Phosphorylation faigheann an doras. Casein Kinase 2 (CK2), enzyme atá gníomhach go comhsheasmh i néirí, a chuireann grúpa fosfair a chur le comhábhar áirithe — Serine 27 — in aice leis an gcuid tosaigh de phrotain ΔFosB. Athraíonn sé seo cruth na bprotéine go leor chun é a chosaint ó bhreisbheartaí go léir a mhéadódh a bhrist. Is é an foirme fosfairithe seo an foirm seasta, 35–37 kDa a mhéadaíonn i bhfad le leithois drogacha uasta agus a fhanann i bhfad níos faide ná leithois amháin a bheadh ag scrios.

Tá an tábla isothreifníonna thíos ag síniú go cruinn an difear phraiticiúil a dhéanann sé.

Isoform	Mheá an domhain.	Cad atá ag cruthú é?	Buntáiste.	Seasamhacht.
FosB iomlán.	~50 kDa	Caithfear go leor de na domhanacha degrón C-críochacha.	Luílú díreach de thrí an chórais ubiquitin-proteasome ar chríocha deirge ceann-thirim.	Uaireanta
ΔFosB gan fosfate.	~33 kDa	Is féidir le spléacadh alternatach ag teorainn exon-4/intron-4 an cuid deiridh atá fágtha le scaoileadh, ach tá Ser27 fós faillte.	Buntáisteacht próitéiseach tríd an gcruth N-thirim a nochtann.	Tá sé idir roinnt uaireanta agus lá amháin.
Phosphorylated ("stable") ΔFosB	~35–37 kDa	Casein Kinase 2 (CK2) lipéadach Ser27, agus é seo a athrú ar chruth na bprótéine go leor chun cosc a chur ar an gcaolúchán eile.	Friotaí ar leithcú proteasómach agus é fós fosfateáilte.	Builleannach — tá sé ag teacht le chéile le héimeanna ianáir, agus is féidir é a bhaint amach ar feadh seachtainí, agus ó naíonacha go dtí beagnach dhá mhí tar éis deireadh na nochtadh i staidéir ar bhrothúin.

Iontaobhas: Ní scarthaíonn ΔFosB mar go bhfuil níos mó á dhéanamh go leanúnach – thart ar an am a bhfuil tréscaoileadh drugaí, laghdaíonn trascríbhinn mRNA go tapa. Scarthaíonn sé mar, nuair a bhíonn sé fosfateáilte, stopann sé ag scartha ag ráta ginearálta. Is scéal faoi

ghealladh am, ar leibhéal mhóilíneach, an t-athús, i bhfad níos mó faoin bprótéin a bhfuil cruthúilte go speisiféach chun cosc a chur ar a scartú tapa.

2. Induction de ΔFosB ar fud an Líonra Substaintí Recovery Kernel.

"An t-indúctú relatif" measaíonn an cumas dopamineach, an luas tosaithe, agus an minicíocht athúsáile caighdeánach – na trí bhfachtóir a chnámhaíonn litríocht na n-ainmhithe go comhsheasmh le cé muid ΔFosB a thagann.

Substaint/ Iompar	**Méarchláir is luaigh:** * **Méarchlár na hearnála.** * **Naloxone.** * **COMT.** * **DRD2.** * **MTHFR.** * **Blueprint.** * **findahelpline.com**	**Indéacsú díreach.**	**Fiana.**
Alcohol.	Blianta GABA/glutamáite + sreafa dopamine aistrithe ón úsáid i bpátrán binge.	Mheasctha – Ard (ag brath ar doicéim/padrán).	SUIMH (ainmhí)
Cocaín.	Blocáil dhíreach de DAT; méadú mór agus tapa sa dopamine.	Arrd.	SUIMH (ainmhí)
Crack cocaine	An gnáth-lointine mar cocaine, a fheidhmeáil i ~8 só. ag tosú trí chaitheamh.	Ardnách - is é an tarchur is tapa a mheabhraíonn an t-indúchán is tapa.	SUIMH (ainmhí)
Methamphetamine	DAT/NET reversal — scaoileadh dopamine, ní hamháin bacadh ar aththabhú.	An-ard.	SUIMH (ainmhí)
MDMA	Scaoileadh mór serotonin + scaoileadh measctha dopamine.	Míchail (cuireann néar-thócsineacht serotónach teorainn ar bhráid na dosála).	FÉIDHLEACH
Nicotine	Deacaithe de receptor nicótínach a bhíonn mar bhunús le hathúsáidtear go minic (10–20 uair sa lá).	Ard-riocht a chomhléim le cumas íseal in aghaidh an dáta.	SUIMH (ainmhí)
Heroin / druga opioidí le haghaidh ordúchta.	Gníomhachtú na gcáisc mu-opioid, ag dí-chosc ar néaróin dopamine VTA.	Mheasctha – Ard	SUIMH (ainmhí)
Fentanyl	An cosán céanna le heroin, ach le cumhacht níos mó agus tosú níos tapa.	Arrd.	FÉIDHLEACH

Substaint/ Iompar	**Méarchláir is luaigh:** * **Méarchlár na hearnála.** * **Naloxone.** * **COMT.** * **DRD2.** * **MTHFR.** * **Blueprint.** * **findahelpline.com**	**Indéacsú díreach.**	**Fiana.**
Benzodiazepíní.	GABA-A potentiation; dí-chreathadh dopamine neamhdíreach.	Íseal – Mheasctha	EMERGING
Cannabis (THC)	CB1 activation ag droch-fheidhmíocht na néaróin dopamine VTA.	Íseal – Mheasctha	EMERGING
Ketamín.	NMDA antaisim; éifeachtaí dopamine níos lú díreach ná ag stimilín.	Íseal – Mheasctha	EMERGING
GHB	GABA-B agonism; éifeachtaí dóipamín gan dhíreach agus biphaiseach.	Íseal – Mheasctha	EMERGING
Kratom	Mu-agóisíocht phairtiúil ag dátaí níos airde.	Íseal– Mheasctha (ag brath ar an dáileog).	EMERGING
Mephedrone (4-MMC)	Comhchláir DAT/NET/SERT, a scaoileann substrait, cosúil le cocaín ach le dul amháille níos giora.	Ardnach — saolré gearr a bhíonn ag an druga, agus é sin ag cruthú riachtanas le doimhneachtaí ocht níos minice.	EMERGING
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	Structually cosúil le mephedrone; leathanaitheoir SERT-roghnachachtach, le beagán gníomhaíochta DAT.	Mheasctha—ard—leis an bhfeidhmeann a dopamine níos lú ná mefedrone, ach is é an méadú arisfreannas atá ann chomh hard.	TABNÁIN/AN TAIBHNE - díorthaítear ón gcúlra cathinone, níl staidéar dedtha ag teacht leis.
Cúrsaí gearrthábhachta: * Galar fiúntais * Galar fótrán * Galar drugaí * Galar bainne * Galar bainne agus drugaí * Galar bainne, drugaí agus fiúntais * Galar bainne,	An iontas céanna, a bhíonn ag obair, agus é bunaithe ar leas a fhaigheann tú de réir a chéile seachas le haghaidh comhcheangal le móilíneach ar bith.	Mheasctha – Ard le baint le hathruitheocht ard.	SUITE (paráidímí ainmhithe, luaíochtaí nádúrtha)

Substaint/ Iompar	Méarchláir is luaigh: * Méarchlár na hearnála. * Naloxone. * COMT. * DRD2. * MTHFR. * Blueprint. * findahelpline.com	Indéacsú díreach.	Fiana.
drugaí, fiúntais agus fótrán * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán agus drugaí neamhréitítí * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán, drugaí neamhréitítí agus cúrsaí gearrthábhachta eile * Cúrsaí gearrthábhachta eile Cúrsaí neamhtábhachta: * Galar fiúntais * Galar fótrán * Galar drugaí * Galar bainne * Galar bainne agus drugaí * Galar bainne, drugaí agus fiúntais * Galar bainne, drugaí, fiúntais agus fótrán * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán agus drugaí neamhréitítí * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán, drugaí neamhréitítí agus cúrsaí neamhtábhachta eile * Cúrsaí neamhtábhachta eile Cúrsaí gearrthábhachta: * Galar fiúntais * Galar fótrán * Galar drugaí			

Substaint/ Iompar	**Méarchláir is luaigh:** * **Méarchlár na hearnála.** * **Naloxone.** * **COMT.** * **DRD2.** * **MTHFR.** * **Blueprint.** * **findahelpline.com**	**Indéacsú díreach.**	**Fiana.**
* Galar bainne * Galar bainne agus drugaí * Galar bainne, drugaí agus fiúntais * Galar bainne, drugaí, fiúntais agus fótrán * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán agus drugaí neamhréitigh * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán, drugaí neamhréitigh agus cúrsaí gearrthábhachta eile * Cúrsaí gearrthábhachta eile Cúrsaí neamhtábhachta: * Galar fiúntais * Galar fótrán * Galar drugaí * Galar bainne * Galar bainne agus drugaí * Galar bainne, drugaí agus fiúntais * Galar bainne, drugaí, fiúntais agus fótrán * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán agus drugaí neamhréitigh * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán, drugaí neamhréitigh agus cúrsaí neamhtábhachta eile * Cúrsaí neamhtábhachta eile			

Substaint/ Iompar	Méarchláir is luaigh: * Méarchlár na hearnála. * Naloxone. * COMT. * DRD2. * MTHFR. * Blueprint. * findahelpline.com	Indéacsú díreach.	Fiana.
Cúrsaí gearrthábhachta: * Galar fiúntais * Galar fótrán * Galar drugaí * Galar bainne * Galar bainne agus drugaí * Galar bainne, drugaí agus fiúntais * Galar bainne, drugaí, fiúntais agus fótrán * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán agus drugaí neamhréitigh * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán, drugaí neamhréitigh agus cúrsaí gearrthábhachta eile * Cúrsaí gearrthábhachta eile Cúrsaí neamhtábhachta: * Galar fiúntais * Galar fótrán * Galar drugaí * Galar bainne * Galar bainne agus drugaí * Galar bainne, drugaí agus fiúntais * Galar bainne, drugaí, fiúntais agus fótrán * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán agus drugaí neamhréitigh * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán, drugaí			

Substaint/ Iompar	Méarchláir is luaigh: * Méarchlár na hearnála. * Naloxone. * COMT. * DRD2. * MTHFR. * Blueprint. * findahelpline.com	Indéacsú díreach.	Fiana.
neamhréitĺ agus cúrsaí neamhtábhachta eile * Cúrsaí neamhtábhachta eile Cúrsaí gearrthábhachta: * Galar fiúntais * Galar fótrán * Galar drugaí * Galar bainne * Galar bainne agus drugaí * Galar bainne, drugaí agus fiúntais * Galar bainne, drugaí, fiúntais agus fótrán * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán agus drugaí neamhréitĺ * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán, drugaí neamhréitĺ agus cúrsaí gearrthábhachta eile * Cúrsaí gearrthábhachta eile Cúrsaí neamhtábhachta: * Galar fiúntais * Galar fótrán * Galar drugaí * Galar bainne * Galar bainne agus drugaí * Galar bainne, drugaí agus fiúntais * Galar bainne, drugaí, fiúntais agus fótrán			

Substaint/ Iompar	Méarchláir is luaigh: * Méarchlár na hearnála. * Naloxone. * COMT. * DRD2. * MTHFR. * Blueprint. * findahelpline.com	Indéacsú díreach.	Fiana.
* Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán agus drugaí neamhréitíí * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán, drugaí neamhréitíí agus cúrsaí neamhtábhachta eile * Cúrsaí neamhtábhachta eile Cúrsaí gearrthábhachta: * Galar fiúntais * Galar fótrán * Galar drugaí * Galar bainne * Galar bainne agus drugaí * Galar bainne, drugaí agus fiúntais * Galar bainne, drugaí, fiúntais agus fótrán * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán agus drugaí neamhréitíí * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán, drugaí neamhréitíí agus cúrsaí gearrthábhachta eile * Cúrsaí gearrthábhachta eile Cúrsaí neamhtábhachta: * Galar fiúntais * Galar fótrán * Galar drugaí * Galar bainne * Galar bainne			

Substaint/ Iompar	Méarchláir is luaigh: * Méarchlár na hearnála. * Naloxone. * COMT. * DRD2. * MTHFR. * Blueprint. * findahelpline.com	Indéacsú díreach.	Fiana.
agus drugaí * Galar bainne, drugaí agus fiúntais * Galar bainne, drugaí, fiúntais agus fótrán * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán agus drugaí neamhréitithe * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán, drugaí neamhréitithe agus cúrsaí neamhtábhachta eile * Cúrsaí neamhtábhachta eile Cúrsaí gearrthábhachta: * Galar fiúntais * Galar fótrán * Galar drugaí * Galar bainne * Galar bainne agus drugaí * Galar bainne, drugaí agus fiúntais * Galar bainne, drugaí, fiúntais agus fótrán * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán agus drugaí neamhréitithe * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán, drugaí neamhréitithe agus cúrsaí gearrthábhachta eile * Cúrsaí gearrthábhachta eile Cúrsaí			

Substaint/ Iompar	Méarchláir is luaigh: * Méarchlár na hearnála. * Naloxone. * COMT. * DRD2. * MTHFR. * Blueprint. * findahelpline.com	Indéacsú díreach.	Fiana.
neamhtábhachta: * Galar fiúntais * Galar fótrán * Galar drugaí * Galar bainne * Galar bainne agus drugaí * Galar bainne, drugaí agus fiúntais * Galar bainne, drugaí, fiúntais agus fótrán * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán agus drugaí neamhréitigh * Galar bainne, drugaí, fiúntais, fótrán, drugaí neamhréitigh agus cúrsaí neamhtábhachta eile * Cúrsaí neamhtábhachta eile Cúrsaí gearrthábhachta: * Galar fiúntais * Galar fótrán * G			
Bia atá an-taitneamhach / siúcra	Tá an comhartha ΔFosB sa cheann amháin (accumbens) mar a léirítear le bainistíocht uathoithiúil de bhia ard-shúcrach/ard-thaite, agus is é an comhartha céanna a léirítear le staidéir drugaí.	Míchail.	FÉIDHLEACH

Ní raibh staidéar ΔFosB dedícre ar Methedrone riamh; tá a eintris bunaithe ar a rang cathinone, ní ar fhéideir dhíreach.

3. Tréimhsí Cleachta – Cad a léiríonn na sonraí go fíor?

Níor tomhas riamh am ceartaithe le haghaidh ΔFosB i gcorp beo. Tá gach tréimhse níos mó ná don chuid seo ón bhrain amhail ainmhithe nó ó líon beag staidéir post-

mortem daonna. Féach leis seo mar léirmhú ar an bhunús biseach, ní mar uaireanna áirithe.

Fáis.	Cad atá ag tarlú ar an leibhéal moleacúlach?	Tréith leis an am.	Fíorú.
Buaigí géar.	Feictear ΔFosB gan fosfateáil tar éis aon pháirticipiú; tá sé neartach, agus faightear é arís.	Uaireanta go dtí lá.	SUIMH (ainmhí)
Stabilization	Bíonn an fosbhaillíocht le CK2 ag tarlú mar gheall ar phroiseáil iomráiteach, agus tá an ΔFosB saor ó degrón, agus é seo a chosc ó bhunú ag an gcúram próitéiseach agus a chinntiú go leanfaidh sé.	Forbraíonn sé le linn laethanta nó seachtainí úsáide arís agus arís eile.	SUIMH (ainmhí)
Buaidh is airde.	Leanfaidh an t-eagraíocht iomlán níos tapa ná an méadú má éiríonn leat an méadú a chomhtháthú go rialta.	Thart timpe 2-4+ seachtain de chleachtadh, arís agus arís eile; éagsú go comhréireach leis an dáta/frequensí.	BPLÍONTA (feirme, ag brath ar an dáileog)
Bainistíocht mRNA tar éis an t-úsáid deiridh.	Tá an leibhéid nua FOSB ag ísliú thart ar lá amháin tar éis dearmad - ní dhéantar aon phróitéin nua a chruthú.	~24–48 uair an chloig	FÉIDH (ainmhí)
Deacúrsa protein.	Tá ΔFosB atá ann cheana agus stable ag briste go moill sa núclas accumbens agus sa striatum, chomh maith leis gur cuireadh le deireadh leis an trascríbhinn.	Seachtainí go dtí cúpla mí i staidéir ar ainmhithe beaga; faighte i gcuid álainn daonna laethanta tar éis imirt, ag léiriú cobhsaíochta struchtúrtha fíor.	PROBÁBLE (le haghaidh ainmhithe + post-mortem daonna teoranta)
Strukturacht / buanchúrsaíocht chromatin.	Athrú i dhlúthús na gcorp dendritic agus athstruchtúirú cormchromaitín (féach An Ceantar 4) tá buan níos faide ná an phrótán féin.	Is féidir le míonna a mhéadú níos faide ná an ΔFosB iníomháite go léir i samhail mhúnlaíochta ainmhithe.	EMERGING

An rud is tábhachtaí a léamh: is é an t-aimpiríocht is mó a tharlaíonn sa phróitéin ΔFosB i rith na seachtainí beagaidh tar éis stad ar substaint. Ach – agus is é seo an cuid is mó a fhéachann an chuid is mó de na míreanna isteach – níl an glanadh protein mar an gcéad seo mar athshlánú an chiorcaid. Is é sin an difear atá i gceist sa chuid seo a leanas, agus tá sé níos tábhachtaí ná aon rud eile sa trealamh seo.

4. Crómatín a mhaireann níos faide ná an bprótéin.

[SUIMH] (modelí ainmhithe)

Cé go bhfuil sé gníomhach, ní fanann ΔFosB ach sa núclas – éilíonn sé meaisíni atreorú cromatín chuig géiniteacha áirithe, agus fágann an meaisín sin marcanna a mhaireann níos faide ná ΔFosB féin.

- Ag gineanna, cuireann sé bac ar a gcuid feidhme, mar shampla c-fos. Bainaistíonn ΔFosB na suíomhanna AP-1 ar an gcomhthátaire agus éifeachtaíonn Histone Deacetylase 1 (HDAC1). Bainaistíonn HDAC1 grúpaí asetíl as cromáin histone in aice leis (H3K9), agus éifeachtaíonn sé go ndéantar an sreang DNA sin a chomhthiú inti go heterochromatin. Baintear deacracht le hoibriú an gine, agus leanann an desensataíocht seo fós tar éis go ndéantar an bprotein ΔFosB a bhaint.
- Ag gineanna, cuireann sé i bhfeidhm – lena n-áirítear CDK5, an t-fo-aonaid AMPA GluA2 (GRIA2), agus ARC – agus ΔFosB a tharraingt isteach BRG1, an t-fo-aonad glaochlóir lárnach de chomhtháthú athstruchtúrach cromatíne SWI/SNF. Osclaíonn BRG1 an cromatín ag na háití seo, agus mar thoradh air sin, tá méadú suntasach le feiceáil i ndéine na gcrannspí dendrítí ar na néirí atá i bhforras na h-luaíochta.

Is é seo an freagra meicníneach le rud a bhfuil ag fáil amach ag daoine atá ag teacht slán as bainne: níl an nós "thart" ach mar gheall go bhfuil an ghá láidre acu agus go bhfuil an bprotein a bhíonn ag tiomáineann é, go bun, scartha. Tá an ciorcad físiceach athdhánta – níos mó spíon, leaganacha difriúla de receptorí, dúnadh chromatin difriúil ag géiniteacha áirithe – agus is é sin an t-athdhánta níos moite, níos faide a fhad a "fhuitear ar ais go dtí an bun". Is é sin freisin an míniú díreach le Rann 8 agus 10 thíos.

5. Stabalizers — Cad a fanann go daingeal agus cad a fheidhmeann.

Tá gach rud sa Roinn 2 ag tiomsú ag cumú ΔFosB tríd an gcóras cumasachta pulsatile – ardú géar agus íslú, áitrithe. Is na drugaí agus na comhfhactóirí naisiúnta atá sannta "stabilizers", sa tuiscint a úsáidtear anseo, a sheachnaíonn sin, nó a chosnaíonn an t-itimpeallocht cheimiceach timpeall gan an gcúrsa tionscadail a bhaint amach díreach. Ní athbhuanadh aon cheann de na catagóirí sin an cumú ΔFosB atá cheadaithe cheana – ní dhéanann aon rud sa trealamh seo sin níos tapa ná an t-am. Is féidir leo, go riala, a sheachaint a bheith ag cur leis, nó cúnamh a thabhairt do chórais gar (cumasachta dopamine/GABA, feidhmiú na n-einzímí atá faoi chosaint methylation) chun gan bheith ina fhoinse breise stróipa le linn na hathúsóireachta.

Leigheasanna Psychiatric – Cad a bhaineann le slí ΔFosB, agus cad nach bhaineann?

Is é ceist fíor agus réasúnta: go bhfuil cuid de mháinlíonta psiatracha ag páirt le meachanacha receptoracha a bhfuil lua acu sa tábla in Roinn 2, agus is é an freagairt údarásach ná speicear, ní "hea" nó "ná" amháin.

Roinnt Leigheas	An gnáthméin mar	ΔFosB Relevance	Fiana.
Antipsychotics (go bhféadfadh go háirithe roghanna D2 de chuid an ghnáthghealaigh, e.g. haloperidol)	Ní substaint de chuid Roinn 2 — ach cionbhú tapa ar na receptors D2 a fheidhmíonn athstruchtúir striatal féin.	Tréimh fada comhfhriogtha a fhéadfaidh chomhchodanna AP-1 a chruthú sa striatum i stuideoí ar ainmhithe, agus is féidir leis an gcomhfhriogadh seo a bheith mar chúis le forbairt dyskinesia tardive, atá scartha ach faoi bhrat féin de athstruchtúrú fadtéarmach.	FÉIDH (ainmhí)
Leigheasanna stimulant	An gnáth-méarchláir céimeanna DAT/NET mar	Méar is féidir go mbíonn éifeacht spreagtha ag an druga, ach	EMERGING — meachan

Roinnt Leigheas	An gnáthméin mar	ΔFosB Relevance	Fiana.
(methylphenidate, saillte ampaiteamín).	a bhíonn ag methamphetamine neamh-dhlíthiúil (Réamhíre 2).	déantar an dáileog teirapí (riachtanach, agus i bhform caol, uair amháin in aghaidh na hoibre) chun na briseadh tapa a sheachaint a bhféadfadh a bheith ag spreagadh an druga. Tá an contúirt i saol na fírinne, b'fhéidir, i bhfad níos ísle ná mar a úsáidtear an druga go neamhréireach, ach níl sé saor ó bhaint.	comhroinnte, leibhéal neamhchinnte.
Cóireáil le drugaí a oibríonn cosúil le opiateanna (methadone, buprenorphine).	An gnáth-receptor opioid mar heroin (Réamhíre 2).	Is é an tighid sinsear "stabilizer" sa leagan cliniúil: tá an leibhéal saolré fada agus an doisiú stáit chomhairimh deartha go speisiféach chun seachaint na gciclí "peak-trough" a creataíonn tionchar láidir. Is cuid bhriste den mhothú céimeanna OAT atá aitheanta mar straitéis chothaithe, seachas leanúint ar an bpróiseas tumtha.	BUNREÁC — bunaithe ar threoiliúchán, agus ar chúrsaí clinitice a bhfuil fíorscéala le rá.
Benzodiazepíní (le haghaidh leigheas, i bhform iomlánach).	An meachanacha GABA-A, a ndearnadh marcáil mar "Íseal-Mheán" sa Roinn 2.	Úsáid chruthúnta fásann easnamh fhisiceach fíor agus deacrachtanna le deireadh a chur le, ach tá sé seo níos minice deartha le lascadh/tolanas réasair GABA-A ná le acumúluíocht láidir ΔFosB go sonrach.	EMERGING
SSRIs / SNRIs	Ní substaint de chuid Roinn 2 — coscadh ar aththabhú serotónach/noradrena.	Tá an leigheas antidepressant i bhform chóir ag spreagadh ΔFosB i staidéir ar mhúnla atáirgeadh, ach san hippocampus agus sa cortex tosaigh, seachas sa nucleus accumbens, i bpata cadhnach a mhealladh chun neura-plastictacht teirapíochta a chothú. Is dócha go bhfuil sé níos faide ó bhrat na "cosanta" a spreagann an t-airgint (Rann 12) ná ón bpath cadhnach tumtha. Tá síneamh díothúcháin fíor ann, ach trí mheicníomhaíochtaí athruithe ar na receptors nach bhfuil baint acu le ΔFosB sa nucleus accumbens.	EMERGING (tús); ESTABLISHED (síneáil, tá sindróm dícheanglaidh ann, meachanacha difriúla).

Níl aon acu seo mar chúis le stop a chur le drugaí psychiatric atá riachtanach, agus níl sé mar chomhairle leighis é sin a dhéanamh. Tá rioscaí ceiliúnta, agus doiciméadta go neamhsleí, ag drugaí antipsychotic, drugaí stimulant, teirapí agonist opioid, benzodiazepines, agus antidepressantí – cuid acu tá siad tromchúiseach go leighis – agus tá siad ann, gan lua ΔFosB. Gá go mbeidh aon athrú ar scéim drugaí psychiatric tríd an leigheas a bhfuil freagras aige don scéim sin, cosúil le conas a ndéantar marc ar cheartúchán ar alcóil nó benzodiazepines mar chinneadh leighis, ní mar cheist de chroí.

Fachtóirí Nutrianta.

Níor cuireadh freisin staidéir ar na trí nutríon seo i gcoinne ΔFosB go díreach. Tá ról fíor, doiciméadaithe ar leith ag gach ceann acu sa cheantar biochemúil a bhfuil an treoir seo ag obair ann – cumas síntéise dopamine/GABA, agus leas cofactóir MTHFR/MAOA (Roinn 6, Cúl 4) – gan a bheith cosúil le comhshocrán ΔFosB.

Nótrán.	Ról bunaithe.	Ní féidir le linn cheangaithe a bheith ag ΔFosB.
P5P (Pyridoxal-5'-Phosphate — vitamín B6 gníomhach)	Comhfhachtóir riachtanach do AADC (a thiontaíonn L-DOPA go dopamine, agus 5-HTP go serotonin) agus glutamate decarboxylase (a chruthnaíonn GABA). Tá stádas B6 fíor-thábhachtach mar chomhfhachtóir a rialaíonn an ráta a bhfuil ann le sintéis dopamine agus GABA.	Bíonn sé féideartha go bhféadfadh cumas nua-shintéis dopamine a bheith ina bhaint le níos mó comharthaí bunúsacha a sholáthar don chraiceann D1/PKA/CREB a thosaíonn trascríbhinn FOSB (Réamhíre 6, Cúlra 3) - is é sin, an t-inferens a bhfuil bunaithe ar bhuncheimiceacht fíor, seachas torthaí a tomhas. [NUA-THÁNGÓIR, neamhdíreach].
R5P (Riboflavin-5'-Phosphate — vitamín B2 gníomhach / FMN)	Cofactor le hairispíní flavóprotein, lena n-áirítear MTHFR (go háirithe tábhiseach do lucht leanúna C677T, a bhfuil an hairispín acu níos déine teirme agus atá ag baint le FAD) agus MAOA.	Dhá céim ón ΔFosB — tá stádas riboflavínacha difriúil ar conas a oibríonn MTHFR agus MAOA, agus tá na géinite sin cheana féin le forbairt teoranta, le tionchar díreach ar ΔFosB (Réamhíre 6, Cúl 4). [NUA-THÁNGTÁCH, neamhdíreach]
Glicinate calcium.	Cuireann glycine (neura-sheolfrácaire coscartha agus comh-ghníomhaí éigeantach le haghaidh receptor NMDA) ar fáil. Iontas calcium trídh an receptor NMDA agus na gcille voltais-ghunnaithe, a dhéanann CaMKII a ghníomhú.	CaMKII is cineál eile de chinéis, agus is é CK2 a phósfóirléitheann Ser27 de ΔFosB (Réamhíre 1), agus tá sé gnóthach go comhsheasmh seachas go mhéad le linn méadú calcium. Ní tá aon nasc meicníolaíochta creidte le hoibríocht ΔFosB go díreach. [GAN CRUINNEACHT]

An treoirlínte phraiticeacha: tá sé seo ag tacú le feidhmiú neuraicheamach ginearálta, gan urscaoil cé chomh fada atá duine sa línteáil am ΔFosB sa Roinn 3 – ní mar gheall ar tugadh fianaise ar go ndéanann sé é sin, ach mar gheall ar tá an dopamine, an GABA, agus na hathruithe atá bunaithe ar methylation tábhairneacha tábhairneacha féin, leis acu gan stair úsáide drugaí.

6. Ginéiteach agus Cleansing – Ceithre Shraitheanna Fianaise

Tá an gineolaíocht a dhéanann difear don scrios ΔFosB roinnte ina ceithre scrios, ón gcruth is láidre go dtí an gcruth is lag. Tá sé tábhiseach cén scrios a bhfuil an fíorú ann le haghaidh, mar go bhfuil an fíorú is láidre le haghaidh mutáisiúin nach ndéantar go nádúrtha agus nach ndéantar i gcruth tástála tráchtála – agus tá na géinite atá in ann a thástáil daoine i bhfad níos faide ón meachanism.

Céim 1 — Muintir dhíreach, a rinneadh go cúramach i FOSB féin.

Is é an cruth tortha is láidre san iarthar ar fad, agus tá sé ón chur isteach géinite le víreas go díreach sa núclas accumbens muca – ní ó leaganacha daonna nádúrtha.

Variant	Cad a dhéanann sé.	Éifeacht ar an gcomhthrealamh.	Fiana.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Mutation pointeach a leithidh a tharla, áit a bhfuil séirsein ag taitneamh le alanín ag poist 27 — ní féidir le CK2 a phósfataíocht alanín go fisiceach.	Cuireann sé bac ar phósfóiriú na comhsheasmachta go díreach; i staidéir vírais-veicteoir a rinneadh, áit a bhfuarthas an mutant seo chuig an núiclas accumbens, éistear go mhéad go mhéad ar dhearmad ΔFosB agus déantar an sensitizing iompair a leigheas go fóide.	Cruthaithe (beast, ceapta).
FOSB Ser27Glu (S27E) — phosphomimetic	Athraigh sé séirín le glutamáit, rud a mheabhraíonn an luch saor atá ag grúpa fosfáit — oibríonn an phroteín mar a bhféadfadh sé a bheith fosfáite go buan.	Athbhunaíonn an struchtúr seasta gan riachtanas do CK2. Coinníonn sé an seastaíocht fada agus éifeachtaí iomportánacha a mhanann.	CURAM (beast, ceapta)
FOSB exon-4/intron-4 splice-site variants.	Bain an meascán PCBP1/SMAD3 a dhíríonn spléachadh malairte.	Athshaltú ar tháirgeadh trascríbte, ag tiomáin ar ais chuig FosB iomlán, a chónaíonn an degrón, agus a scartha go tapa — ní dhéantar riamh ΔFosB, atá neamhstabil, a chruthú.	FÉIDH (ainmhí)

Cúlra 2 — Ginéanna a oibríonn tríd an gcóras a mhodhaíonn.

Cuireann na géinite seo na enzymes agus na bprótéin chomhtháite a oibríonn ar ΔFosB. Is féidir go bhfuil difríocht nádúrtha i gcorpoir daonna i gcomhtháirí seo, ach níl sé seo deirte ag tástáil dhíreach i gcoinne leibhéal ΔFosB i ndaoine—ach níl ach cur síos ar an meachanism.

Gine	Fheidhm.	Éifeacht ar an gcomhthrealamh.	Fiana.
CSNK2A1 / CSNK2B (foirmíonna catalúintí agus rialaithe de CK2)	An cineál cinaisí a bhfoilséann ΔFosB ag Ser27.	Lagann an gníomhaíocht íseal de CK2 an ΔFosB ina stát neamhfosphoraithe, níos faoile, agus mar sin, b'fhéidir go ndéantar é a bhaint amach níos tapa.	PROBÁBLE (beast, meicníolaíoch).
PCBP1 / SMAD3	Foirm an chomhchosúlacha núicléacha a dhriú an t-imeacht spléithe alternativasach a tháirgeann ΔFosB ar dtús.	Bíonn treo na scripte atá lonnaithe ag fadhbanna fheidhme, agus é an treo sin a thiomsaidh an t-acanta FosB go dtí an lein. Mar sin, laghdaítear an méad de ΔFosB atá ann go buan.	PROBÁBLE (beast, meicníolaíoch)
ACVR1B (gléasanna ALK4)	Gabhálais atá os cionn chomhtháscaire SMAD3/PCBP1, a gníomhaíonn ón gcúlra de chomhtháscaire dopamine D1.	Laghdú sa chomhtháthú laghdaíonn an athrialtú i dtreo ΔFosB — leasclaíocht uachtarach ar an bhfothréad céanna.	EMERGING (beast, meicníolaíoch)

Cúlra 3 — Ginéanna Chomhtháthaithe Neura atá ag Feidhmiú ar Leibhéal Níos Airde.

Se cumaidh seo ar fháinní ginealamh a bhain le daoine fíor – ach níor mheas na staidéir a rinne an taighde seo an méadú sa thromchú, an riosca athfhillte, ná an ton catecholamine, ach níor mheas siad an ΔFosB féin. Is réasúnach an smaointeoireacht go bhfuil baint ag ΔFosB leis an eolas seo, ach níl sé bunaithe go díreach ar na torthaí. Léigh an colúna "baint a éiríonn as" le cúram agus le bealach socrach:

Gine / Variante	Fheidhm.	Bainistiú rialta agus sábháilteacht: * Tá an comhtháthú seo riachtanach chun an Recovery Kernel a chinntiú. * Ná déan an modúl seo gan cead. * Is féidir le drugaí a bheith contúirteacha. * Ná bain úsáid as drugaí gan comhairle le dochtúir. * Ná bain úsáid as drugaí a bhfuil tú alerga le. * Ná bain úsáid as drugaí i bhfad níos mó ná an méad a mholtar. * Ná bain úsáid as drugaí le drugaí eile gan comhairle le dochtúir. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú breitheach nó ag péinteáil. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tiomáireacht. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag oibriú meaisín. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag cuidithe le páiste. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua.	Fíorú – Léigh go cúramach.

		* Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua.	

		* Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua.	

		* Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua.	

		*** Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as drugaí má tá tú ag tosú ar chóras nua. * Ná bain úsáid as druga**	
DRD1 (gasóir dopamine D1) polaimórfaí.	D1 signalling faomhar an cascaid trascríobh PKA/CREB a chuireann tús le trascríobh FOSB.	Tá sé le mholadh go méadóidh na leaganacha le sinal níos airde an glaoise thrascripte, agus go díreoidh sé níos mó substrait ar an gcúrsa damhata.	EMERGING — loighc tharmliúil, ní measadh go díreach i gcoinne leibhéil ΔFosB i ndaoine.
CHRNB2 rs2072661	Leagan 3' UTR i ghenam atá suite i gcomhtháscaire receptor nicótínach, a bhaineann le staidéir ar dhuine le dianacht sa bhreisnic agus le riosca athfhillte.	Tá sé beartaithe an tionchar cholinergach a rialú ar scaoileadh dopamine sa chóras mesolimbic, agus é sin a dhéanamh go hindíreach chun síntéis ΔFosB a scáil.	EMERGING — d’fhéach na staidéir atá luaite ar mhuintir ar threis na héagla agus ar an bpiontas athfhillte, ach níor d’fhéach iad ar ΔFosB féin; is easacht é an nasc le ΔFosB, ní tomhas.

DBH rs1541333	Leaganacha i dTalamh-hidreóil-beta dopamine, a thiontaíonn dopamine go norepinephrine.	Tá sé beartaithe an chothromaíocht dopamine/norepinephrine a athrú i gcúrsaí luaíochta, agus éard as seo, an t-uisce láimhe le haghaidh tionchar ΔFosB a mhodhnú.	EMERGING — tá an leithcheal céanna: d'fheidhmid an t-studiú a rinneadh ar leibhéal na catecolamíne agus ar phéineadacht, seachas ar ΔFosB go díreach.

Céad Rang - An Painéal Gini Trádála Caighdeánach.

Seo na géinite a ghabhann le tástáil DNA do thomhaltóir fíorúil (sonraí amhail 23andMe, nó an bpainéal a luaitear i gceannán na "Recovery Kernel" eile). Níl aon cheann acu acu faoi bhrat na bealach - tá siad uair amháin, uaireanta dhó, ón gcosa atá ag baint go díreach le ΔFosB.

Gine	Cad is a fhiú a dhéanann sé i ndearnadh.	Ní féidir leinn an fhaisnéis sin a fháil.
COMT	Bíonn sé ag briste dopamine/norepinephrine, go príomha sa phríomhlín. Val/Val = scrios tapa; Met/Met = scrios moille.	Ní sonraí díreach ann. Baint de dhualtais le comhtháthú sinal dóipamín. [TAIRBHE IMREOIR/AN TSISTÉIM]
MTHFR	Riallaíonn metabúlamaíocht foláit agus cumas methylation ar feabhraíocht san orgánach ar fad.	Níl aon nasc dontasach le díghrádú ΔFosB. [NÉAR CAITE]
OPRM1 (A118G)	Alters mu-opioid receptor binding affinity.	Iarthar na fíor-neart a bhíonn ag cur isteach ar drugaí opioid; ní measctar é i gcoinne scrios ΔFosB. [EMERGING]
GABRA2	GABA-A receptor subunit; bainteach le riosca tumtha sa booze.	Contrabhúrach amhin ar féidir leis cur le moillse dopamine a fheidhmeannacht. [EMERGING]
FAAH (C385A)	Bíonn an anandamíd ag scartha. Éilíonn an A-allele leibhéal bunúsach níos airde de chomhchunnóidí taobh istigh.	Roinn neamhdíreachtach a bhféadfadh leas a bheith acu i gcomparáid le mothú céasta a fhaigheann ó bhaint le cannabis. [EMERGING]
MAOA	Bíonn sé ag briste dopamine, sérótóin, nóradrenaline.	Roinn teorann de cháil ag baint le luas urscaoilte na monamór. [TAIRBHE IMREOIR/ANTACHAS].
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Gineál trodaí sérótóin; tá baint aige le hoibriú straise i go leor staidéir.	Níl fianaise ar bith a nascann an gine seo le dlúthacht ΔFosB. [NÉAR CAITE]
ALDH2	Bíonn sé ag brú acetaldehyde ón scaoileadh alcóil; is féidir le leagan neamhluchtúcháin a chinniúint a bheith mar chúis le rua.	Bíonn tionchar ar an bpatrún caiteála ar alcóil, ach ní ar ΔFosB féin. [TAIRBHE/ANTAIRBH, neamhdíreach]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Ensimí atá sa hata a bhainistear an mhóilíneach druga bunúsach ón sreabhsa fola.	Ceart a thuisc conas a bhaintear amach an luaineas a bhfuil an druga ag fágáil ón gcorp, ní conas a bhaintear amach an luaineas a bhfuil ΔFosB ag fágáil ón inchinn. Éifeacht amhail de phatarn nochta amach. [TAIRBHE/ANTAIRBH, amhail]
HNMT	Bíonn sé ag brú mhiostamín.	Níl aon treo creidte chuig ΔFosB nó do

Gine	Cad is a fhiú a dhéanann sé i ndearnadh.	Ní féidir leinn an fhaisnéis sin a fháil.
		shocrúcháin luaise. [NÉAR CRUTHNAIGH].

Ní féidir le aon thást comhtháraithe inniu a rá go díreach cé muid a fheidmearfidh chun íslú ar an bpúl ΔFosB a bheith ag duine ar leith — tá sin fíor. Ach is ráiteas sin faoi na hoiliúintí atá ar fáil, ní cumaidh sé ar an gcéadchomhar a fhéadfadh a bheith ann. Faoin gcéad, d'fhéadfadh protacail chomhtháraithe a chomhtháighin athshonrú spéaciseach de FOSB agus a mhodifiers "Tier 2" (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B), sonraíochtaí methylation ar fud an gineamhna, agus rianáil longitudinal de mharcairí beo i rith tréimhse abstinens faoi mhaoirseoireacht, chun fianaise a fháil do fhoireann taighde a d'fhéadfadh a bheith níos dlúithe le hinnill pearsantaithe. Ní bhfuil aon duine faoi bhrat ar fáil nó fíoraithe go tráchtúil faoin bprótacal chomhtháraithe sin – tá roinnt chórais tástála difriúla uathriaga ag teastáil. ag obair le chéile agus dearadh longitudinal, seachas doiciméad amháin. Is easacht sa leithois agus sa bhristéireacht é sin, ní dlí na nádúre. D'fhéadfadh duine a bhfuil an trealamh, an maoiniú agus an cruthaíocht ceart aige é a thógáil.

7. Tástáil DNA agus Tástáil Eipeaginetice – Cad a Fhéachail Ann Tuilleadh Inniu.

Standard Genotyping (SNP Arrays)

Léimeann an gineamach atá i gceist le sonraí amhail a fhaightear ó thástanna géiniteacha (an cineál a fhéachann ar thuairiscí ar nós na cinn ó 23andMe, nó an painéil a úsáidtear i bhall na litríochta seo) le comhtháraithe áirithe, ardtíre 3 agus 4 san áireamh, a bhfuil eolas againn orthu. Ní dhéantar análú ar ghanam FOSB go domhain go leor chun treoillí neamhghnách nó nua a aimsí, agus ní féidir leis faomhadh na treoillí atá deartha sa ghrád 1, ar na treoillí sin ní thagann go nádúrtha i ndaoine. Tá sé úsáideach don ghinéal a chlúdaíonn sé; níor cuireadh ar fáil é chun an cheist shonraigh seo a réiteach.

Cruthúchlú Bisulfite iomlán an ghnóma (WGBS).

[EMERGING] mar a bhaineann le ceisteacht ar leith.

Is teicníocht WGBS ceann a mhapálann methylation DNA – cúlra marcáil eipigineamach – ar fud an ghinóim ar fad, seachas amháin leaganacha géiniteacha ficsiúta a léamh. Tugann leaganacha níos mó (ar a dtugtar go coitiúil "WGBS 30x", ag rá 30-uaire an meascán suaitinseála), léirmhúnla níos dlúithe agus níos iontaí. Tá táirgí WGBS-30x líonraithe ag Sequencing.com mar ceann de na bealach is saoibhriúla chun an cineál sonraí methylation ar fud an ghinóim a fháil mar thomhaire, seachas trí lártaigh acadúla.

Cad is féidir leis go riala: is í an bunús de thaighde "clog eipigineamach" (measúnú aois búlga ó DNA sa bhfuil), agus tá caolú tapa buan ag baint le hathruithe detectable sa methylation sa bhfuil i staidéir atá bunaithe ar shamplaí fola. Cad is féidir leis nár féidir faoi láthair: níl aon mhearcáil ceartaithe, foilsithe a léann amach staid chromatin speisifíocht ΔFosB — an athstruchtúir HDAC1/BRG1 a luaitear i Roinn 4 — ó shampla fola nó salm. Tá an athstruchtúir sin ag tarlú i neoirónacha nucleus accumbens, agus ní féidir iad a thástáil i dhuine beo. Tugann torthaí WGBS duit inniu sonraí methylation iomlán, suimiúla ar an géin; ní tharlaíonn sé go díreach go dtí anois. táthar ag teacht ar fhíorú pearsanta ΔFosB, cé chomh maith is atá na sonraí bunúsacha.

Is éard go bhfuil an t-ábhar seo aige: Tá an WGBS luachmhar mar dháta amhail do dhuine a bhfuil suim aige i bpictiúr faoi bhláth a thógáil faoina bhunús bhíolach, a fás go fóin. Agus is é

sin ceann de na bealaí is saoibhí chun é a fháil. Ach ná bí ag súil go ndéanfar an t-tuar atá ann inniu am a thabhairt duit, mar shampla, "cúrsaí go dtí go ndéanfar do ΔFosB a scriosadh". Ní bhíonn an leagan seo den chomhtháthú ann fós, do dhuine ar bith, ag praghas ar bith.

8. Úsáid Mór-drugaí agus an Fhíor-thús arís go dtí an Líne Bhunús.

[TAIRBEACHTACH/ANTAIRBEACHTACH] le sonraí meicníola agus torthaí cliniúla a chuidíonn leis.

Tá daoine a fhéachann ó úsáid mhór substaintí ag tuairim go bhfuil an t-athrú is moilliúnach agus is deacra acu siúd san strucáil Recovery Kernel – agus tá eagrán moleacúlach ina bhunús a chomhcheanglaíonn le ceann amhail a dheimhnithe go clinnteach.

- Indúctacht chomhtháite. Thuas de gach substaint sa tábla in Roinn 2, cuireann sé le haccumúluíon ΔFosB tríd an gcruthún comhroinn deireanach – comharthaí dopamine isteach sa núclas accumbens – chomh maith le go mbíonn siad ag teacht ann trí gcúlra éagsúil (blocadh DAT, gníomhaíocht mu-opioid, méadú GABA-A, etc.). Ní chruthann úsáid roinnt acu le chéile sa tréimhse céanna scartha, poolaí comhthreáite de ΔFosB; seans go ndéantar an pool a bhíonn ag acumúlu go tapa ó mhoillteacha éagsúla ag an am céanna, agus é seo, b'fhéidir, ag tiocsaíonn an acumúluíon níos airde agus níos tapa ná mar a dhéanfadh aon substaint amháin.
- Athstruchtú ciorcna. Ní gá go dtéann substaintí éagsúla chuig na gineanna céanna óna dtagann an éifeacht ón ΔFosB. Tá síníopaí óna dtagann an éifeacht ag stimulantí, drugaí opioidí, agus alcóil, agus tá siad cláraithe go cruinn sa litríocht faoi uisce. Is éard is dócha go n-athstruchtúirgeann úsáid drugaí iolchineálacha leagan níos mó de ciorcna (Roinn 4) ar níos mó gineanna agus ciorcad, agus is é sin "poll" struchtúr níos mó a bhíonn le dul amach as, seachas dochas níos mó den "poll" céanna.
- Torth clianúil clúdaithe. Neamhsilte ón meachanism moleacúlach, tá caidreamh chomhsheasmh idir úsáid substaintí éagsúla agus torthaíocht míchuí, rátaí athfhillte níos airde, agus tinnis aistrithe cosúil le caidreamh idir úsáid substainte amháin agus torthaíocht míchuí sa litríocht chliniciúil. Tá cuid seo bunaithe ar fhadh níos daingeal ná an meachanism ΔFosB-spéacach — is tortha clianúil atá bunaithe go maith, cé níl a fhios an t-iarmhábhar moleacúlach a bheidh ann.

Ní thugann sé sin le tuiscint go bhfuil an t-athbheachadh ó chleachtaíocht drugaí éagsúla mar rud nach féidir a bhaint amach – tá an strucáil Recovery Kernel ann go sonrach le haghaidh na gcásanna deacra. Ciallaíonn sé go bhféadfá na hamanna a leagtar síos le haghaim substaint amháin (lena n-áirítear na cinn atá i Roinn 3) a léamh mar bunlíon, seachas mar teorainn, do dhuine a chleachtaigh níos mó ná ceann nó cúig druga.

9. Cás Fhia: Tríona Chemsex (Meth, Cathinones, GHB)

"Chemsex" - úsáid drugaí - go minic methamphetamine, cathinone amhail mephedrone ("cat"), agus GHB/GBL, uaireanta le MDMA nó ketamine ábharthú - tá sé i bhfad níos deacra deireadh a chur leis, de réir na daoine a úsáideann é agus na seirbhísí comhfhilleadh. Déantar míniú ar cuid mhór den chúis le haghaidh seo sa trealamh seo, cé nár ghabhann sé gach rud.

Drugaí	ΔFosB Induction (ón Rann 2)	Ról sa Tró.
Methamphetamine	An-ard.	Is é an gníomhaí dopamine is láidre san chomhrac – cruthann an fheadhainn a bhaclaíonn an DAT/NET scaoileadh dhíreach dopamine, ní hamháin bacadh ar aththabhú.

Drugaí	ΔFosB Induction (ón Rann 2)	Ról sa Tró.
Mephedrone / cathinones ("cat")	Arrd.	Cuireann an tréimhse saol gearr chun go gcaithfear an druga a athúsáid go minic le linn seans, agus is é sin féin ceann de na príomhfhachtóirí a bhannaidh.
GHB / GBL	Íseal – Mheasctha	Bíonn ΔFosB mar chomhfhonnámhar beag, agus níl a thionchar suimiúil ach mar gheall ar ghníomhaíocht ar chomhtháthú difriúil, i.e. comhtháthú atá bunaithe ar fhorbairt fís-chorpach (féach an fhéachán thíos), seachas ar chrích na h-luaíochta.

Individually, dhá acu de na trí drugaí atá ina ghnáth-ghníomhairí láidre ΔFosB. Ní mar gheall ar gach comhpháirt a mheabhraíonn an ghnóthaíocht chéanna is é an rud a fhágann go bhfuil an chomhcheangal chomh deacra: tá roinnt fachtóirí caiteála difriúla, ón trealamh thuas, ag teacht le chéile sa tsamhail amháin.

- Indúchadh dopaminargach chomhthreiseach (Roinn 8) — tá meth agus mephedrone ag tionchar ar bhraiteoirí dopaminargacha atá ag dul i bhfeidhm ag an am céanna, seachas go sé séideach.

[SUIMH] Is é an gníomhaíocht idirghnéiseach féin príomhfhachtóir a spreagann ΔFosB, agus ní hamháin cúlra iompar. Léirmhicreolaíocht ar ainmhithe (Pitchers et al., 2010, ón gcuidiú rannphobail taighde a dhrúmchláraigh an meachanism lárnach ΔFosB) léirigh go gcruthonn taithí gnéise amháin acumúluíon ΔFosB sa núclas accumbens, VTA, agus sa cortex réamhtheach – agus, go suntasach, go gcros-mhothú an taithí gnéise ainmhithe le luibhe amphetamin. Ní bhíonn na dhá fhorchúntóirí ag tarlú in éineacht amháin; tá fiana nuacht ann go mbíonn siad ag feabhsú ar éifeacht a chéile ar an méar móilíneach céanna.

- Leagan struchtúr na seans, agus é sin a bhaint, is é an t-fachtóir cosanta amháin atá ag filleadh go rialta sa trealamh seo. Bíonn seans ceimseacha ar feadh go leor uaireanta nó roinnt lá, le athúsáid na drugaí go rialta agus le suim beag damhsa – agus tá cur síos cheart cheana sa Rann 12 go bhféadfadh bacadh ar damhsa a bheith ina bhaint ar an bpróiseas scrios. Ó thaobh struchtúir, tá sé seo gar don cumadh is measa de na factoirí riosca a luaitear san trealamh seo, ag tarlú ag an am céanna, go rialta.

Tá riosca ar leith agus tromchúiseach ag baint le GHB/GBL nach bhfuil a cheangal le ΔFosB: is féidir tumadh a fhorbairt laistigh de roinnt seachtainí de chleachtadh rialta, agus tá an tumadh mar chásanna GABA cosúil le bainne agus benzodiazepines. Féadfaidh sé delirium, convulsiaí, agus fadhbanna tromchúiseacha a fheidhmeáil a éilíonn cúram láimhe. Tá sé contúirt stad a chur ar chleachtas rialta GHB/GBL go brúidiúil agus gan dochtúir. Tá sé seo mar chineál fógra céanna a osclaíonn an treoir um bainne – léigh é go trom.

Maidir leis na torthaí: tá litríocht chliniciúil faoi úsáid methamphetamine a bhíonn ceangailte le chemsex ag cur síos ar rátaí ard iarbhír de thrioblóid, úrgháire, PTSD, agus saicóis i gcomparáid leis an bpobal a bhíonn ann, agus go méadaíonn sé le doimhneacht an bhreisús – agus léiriúcháin ar fhoghlaim faoi leigheas GHB/GBL ag luaigh úsáid ilchumann agus úsáid níos mó mar réamhthacar de thiontas sa choimeád le hocht. Tá sé seo comhfhionnar le, ach ní thugtar míniú iomlán air, le meachanism ΔFosB sa trealamh seo – cuid de sin tá sonraí psiatracha neamhsleithe agus sonraí ar thorthaí leigheas ann.

10. Saoirse ón drugaí, "Athshúiomh," agus cén fáth go dtéann an bacadh arís níos tapa.

Is cuid de na ceannae seo ón trealamh is tábhachtaí, mar go míníonn sé rud a bhfuil go leor daoine sa phróiseas athfhéile acu, agus rud a bhfuil beagán daoine aige a chuala faoi:

briseadh ar an gcaol, nó "briseadh um fhéile", "mí saor", iarracht chun athús a chur, agus an caol a fháil ar ais go tapa, beagnach láithis, gan a bheith á athfhéile go mall le cúpla seachtain, cosúil leis an gcéad uair. Ar ais, go tapa, mar gur chaill an t-am.

[REASÚNTA] (bunaithe ar meachanacha chromaitíne atá bunaithe cheana sa Rannán 4, agus iarrtha ar athbhunú - paraidím atá bunaithe go maith i ndearnadh taighdis ar athfhéileadh i gcomhairleacht le bainistíocht).

Seo le do thoil cén fáth a thigeann sé sin ar siúl, i bhfocal simplí: cuireann sos éifeacht ar phróitéin ΔFosB féin, rud a cheadaíonn dó scartha a bheith – is fíor é an cuid sin den athshlánú, agus is é sin an cuid atá cur síos air i rann 3. Ach tá rann 4 ag cur síos ar rud a fhéachann an phróitéin fágtha air agus a théann sé: cromóin a hathróidh ag géiniteacha áirithe (arna suprimú ag c-fos trí HDAC1, arna oscailt ag CDK5/GluA2/ARC trí BRG1), agus méadú físiceach ar dlús na gcrannspí dendrítí ar na néirí atá i bhforras an mhothaithe. Ní athfanann sin ar an amanna céanna leis an bpróitéin. Ní fhaigheann an ciorcad ar ais a struchtúr roimh an bhfuar leigheas ach mar gheall ar ΔFosB. lena dhearthar go bhfuil sé glan - tá sé ina ciorcad ullmhaithe ag fanacht i stáit ciúin faoi láthair.

Nu athosaítear úsáid drugaí, ní tháirgeann sé ΔFosB i gcúrsa nua mar a rinne sé an chéad uair. Ina áiread, ath-tháirgeann sé ΔFosB i gcúrsa a bhfuil dlúthbhonn, leasacha receptor, agus inacmharness cromatín cheadaithe cheana féin – meaisín a bunaíodh uair amháin agus ní dícháiltear go hiomlán. Is éard is dócha go dtógann athfhorbairt piscina ΔFosB seasta, a thógtha cheana, ar chúrsa atá réidh, i bhfad níos lú leithoisí arís ná a bhí ag teacht ar cheann acu den chéad uair, mar go bhfuil cuid mhór den obair struchtúracha ísle suimiúil déanta cheana. Tá sé seo i bhfad le hais an pharaidéim clasaiceach "drug-primed reinstatement" i ndearnadh athfhéileála ainmhithe, áit a Ath-easpórtú amháin tar éis tréimhse abstinensae ar bith athbhuanóidh iompair drugaí níos tapa ná an t-am a ghlac sé chun an iompair a fhorbairt ar dtús – agus is é an míniúchán biológach is comhtháite atá le fáil don mholadh coitiúil "arís, d'fhuascail mé é, díreach, ag an leibhéal céanna, agus ní raibh mé in ann a mhíniú cén fáth a tháinig sé siar chomh tapa sin."

Is é an t-implícíocht praktach go bhfuil sosanna gan luach – tá an t-am tréithithe a lagh ina cheart, agus gach laghdú sa ΔFosB iomlán is feabhas fíorúil. Is é an t-implícíocht go n-cheart gan pleanáil a dhéanamh le sos, ná a bheith ag brath air mar athshúiú go dtí noll. Cuimhníonn an ciorcad i bhfad níos mó ná an phróitéin, agus nuair a atosnaítear an t-úsáid tar éis sos, tá sé níos gaire le ceannródú ar leithlóg ann ná tosú le leithlóg nua.

11. Seansacht Cheallúlach agus Neuro-bhrú.

[EMERGING] (modelí ainmhithe; réimse nua agus nach bhfuil chomh daingeal céimeanna 1–4)

Bainistíonn ról FosB níos faide ná ciorcad addiction, agus téann sé go dtí bun ceanglainne agus biolóid stress. Mar chuid den chomhchodanna AP-1 (agus páirteach go príomha le JunD), rannpharteach sé i mbéalach atá ceangailte le seanchas cheallach - an staid inar ceasaíonn cill agus faigheann sé próifíl feidhmiúil ar leith, a bhíonn oftálach, go minic.

- I gcúrsaí neuraonacha eile, neuraonacha nach féidir a roinnt, is féidir dochar stráis nó dochar le hoirdhearcadh a chur ar chealla go dtí staid a bhíonn faoi bhrún, ar a dtugtar "seanchúramh tosnaithe stráis" (SIPS). Tá gníomhaíocht fada agus buan de ΔFosB, ag obair le comhfhonnámhar (EGR3), ceangailte le leibhéanna ard de ghineanna freagartha do damáiste DNA (GADD45B/G) agus p21 (CDKN1A), agus i gcás seo, féadfar dochar a dhéanamh don phlastaíocht shianaptach agus is féidir leis a laghdú an neura-ghéiniteacht hippocampus.
- I gcille neuraíonacha — astrocytes agus microglia — tá gníomhaíocht fada AP-1 ceangailte leis an gComhshamhlú Secreta a bhíonn ag na Cille Seans (SASP): cille glial

seansacha ag scaoileadh móilíní chomharthaíochta inflamatacha a fhéadfadh boilg neuro-bheaga a scaipeadh chuig cille comhthosaithe. Is féidir le leibhéanna ardhormóna stróis chrónacha (CRF, glucocorticoids) an tsraith seo a fheidhmeáil tuilleadh.

- Ní bhíonn an gaol seo díobhálach go comhsheasmh – tá an chomhthéacs agus an limistéar sa chiall ag baint leis. Sa hypothalamus, tá suim iomadach ΔFosB ceangailte le héifeachtaí metabúla cosanta i gcomhchosanna ainmhithe seanaidh (feabhas ar urlac glúis, meáchan níos lú a fháil le héisteacht na bliana). I roinnt staidéir ar mhúnlaí seizures agus Alzheimer, tá acumúluíon ΔFosB sa hippocampus cosúil le bac ar chaillteas cheall éiceatocsóideach, chomh maith le bac ar roinnt feidhmeanna cuimhne – is trádáil fíor a bhíonn ann, seachas neamhréitheach simplí.

Cuairteoirí,

Tá an rannán seo san áireamh le haghaidh iomláine agus mar gheall ar go bhfuil obair taighde faoi mhiocróin amháin den mhóilíneach céanna fós ar siúl – ní mar gheall ar go ndearnadh aon rud nua don chuid atá leagtha amach sa mhodh atreoraithe thuas. Is corp oibre nua agus níos lú leaghaidh é seo ná an meachanism tumthaidh sa Rannán 1 agus sa Rannán 4.

12. Cad a chabhair go fíorúil — faoi leithneáil ag an litríocht chéanna.

- Abstinensí slán – is é an leas is mó, agus an t-aon rud a choscann go méadóidh an t-eileamán saibhir níos tapa ná mar a scarthaíonn sé.

[SUIMH] Cuireann an cleachtas rannpháirtíochta isteach ΔFosB sa núclas accumbens freisin — trí mhodh éifeacht difriúil ná drugaí mí-úsáide, modh a bhaineann le modh tapa agus laghdú ar iarratas drugaí i modh feirme, seachas modh neamhláidheach. Is féidir leis an bprótéin céanna, a induictear ar bhealach difriúil, dul i bhfeidhm i gcoinne an bhithéadaigh seachas leis.

- Cúram - tá an scriosú próitéasóim measctha go mór ag cur le cúram go leor; is féidir le teorannú cronach damháin a chur le hoibríocht chun athbhunú.
- Bainistíocht straise - Éilíonn strais chrónach acuímhlinn ΔFosB a chruthú féin tríd an ais HPA, agus é seo a bheith ag dul in ann ar acuímhlinn a chruthú de bhreis ar an acuímhlinn a chruthú le substaintí.
- Amhrán, gan mhealladh – an fhadhb leis an gcéim struchtúrtha-seasmhachta i na Rannógaí 3 agus 4 ná go dtógann sé seachtainí go míonna, ní lá. Má táthar ag súil le hamhrán dhá seachtaine a bheith an scéal ar fad, déantar riocht ar bith a chruthú a d'fhéadfadh a bheith ina spreagadh ar ais nuair a fhuarthar ath-mhealladh níos déanaí, mar gheall ar chúiseanna biológacha amháille – agus, de réir Rannóga 10, má chuirtear tús le hábhar arís ag an bpointe sin, tosnaíonn sé ar líonraí atá réidh, ní ar líonraí gan aon eolas.

Nóta críochnaithe.

Dheimníonn FosB, go meicniúil, cén fáth gur féidir le hoibriú a leanúint ag tiontú ar dhuine i bhfad níos déanaí ná an t-am a bhfuil na cúiseanna chun stad a chur air soiléir – agus cén fáth nach bhfuil briseadh, cé chomh fíor nárbh í, mar athfhoghlaim. Ní é an pictiúr iomlán, agus ní féidir é a thástáil go cruinn i nduine beo faoi láthair, agus ní féidir le aon thást atá ar fáil inniu dáta cleithiúna phearsanta a thabhairt. Úsáid é mar a mholann an frámaíocht iomlán *Recovery Kernel* duit le haon píosa amháin de bhitheolaíocht – mar cúlra oibre, atá ag fás agus ag dul chun cinn, i bpictiúr níos mó, seachas. mar breacadh.

Léitheoireacht gabháileach sa tsraith seo: Conas a fhéilear ó alcohol, Conas a fhéilear ó cocaine, Conas a fhéilear ó crack cocaine, agus an Comhtháthóir Protocail Iomlán (Volum III - Saighdiúirí Iomportánacha & Briogáidí Luibheolaíochta, agus Volum I - Iontráil Críose & Bunús Bhiológach).